

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS






IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

ENTERIC KETOACID SALTS AND AMINO ACIDS AND THEIR USE FOR PREPARING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

Patent number: HU0303628
Publication date: 2004-03-01
Inventor: JEANPETIT CHRISTIAN (FR); BIOSA SERGE (FR);
BOUYSSOU THIERRY (FR); KILHOFFER DANIEL (FR);
LE PEILLET-FEUILLET ELIANE (FR)
Applicant: CHIESI S A (FR)
Classification:
- international: A61K9/50
- european:
Application number: HU20030003628 20020327
Priority number(s): FR20010004259 20010329; WO2002FR01061
20020327

Also published as:

 WO02078676 (A3)
 WO02078676 (A2)
 EP1372617 (A3)
 EP1372617 (A2)
 FR2822704 (A1)

Abstract not available for HU0303628

Abstract of correspondent: **FR2822704**

The invention concerns the use of compounds of general formula (I): $(X)^{n1}, Y, (Z)^{n2}$ wherein: $n1$ and $n2$ represent 0 or 1, one at least of $n1$ and $n2$ representing 1; X represents a natural amino acid selected among ornithine, arginine, lysine or histidine; Y represents a ketoacid of formula (II): $R-CO-COOH$, wherein R represents $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$; Z represents a natural amino acid, in particular an amino acid selected among ornithine, arginine, lysine, histidine, proline, or glutamine, for preparing a nutrient carrier for undernourished subjects or those in hypercatabolism condition, or a medicine for treating human or animal undernutrition or pathological conditions involving silent neurons, such as pathologies of the digestive tube, of the bladder or of biliary ducts.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 822 704

② N° d'enregistrement national : 01 04259

⑤ Int Cl⁷ : A 61 K 31/198, A 61 P 1/00, A 23 L 1/305

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

② Date de dépôt : 29.03.01.

③ Priorité :

⑦ Demandeur(s) : CHIESI SA Société anonyme — FR.

④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.10.02 Bulletin 02/40.

⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦ Inventeur(s) : BOUYSSOU THIERRY, BIOSA
SERGE, JEANPETIT CHRISTIAN, KILHOFFER
DANIEL et LE PEILLET FEUILLET FRANCOISE.

⑦ Titulaire(s) :

⑦ Mandataire(s) : GROSSET FOURNIER ET DEMA-
CHY SARL.

⑤ SELS DE CETOACIDES ET D'ACIDES AMINES GASTRORESISTANTS ET LEUR UTILISATION POUR LA
PREPARATION DE MEDICAMENTS.

⑤ L'invention a pour objet l'utilisation des composés de
formule générale (I) suivante:

(X)_{n1}, Y, (Z)_{n2} (I)
dans laquelle:
- n₁ et n₂ représentent 0 ou 1,
- X représente un aminoacide naturel, notamment un
aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, ou
l'histidine,
- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante:
R-CO-COOH (H) (II)
dans laquelle R représente -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH (CH₃)
2, -CH (CH₃) -CH₂-
CH₃, -CH₂-CH (CH₃) 2, - (CH₂) 2-COOH, - (CH₂) 3-
COOH,
- Z représente un aminoacide naturel, notamment un
aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'his-
tidine, la proline, ou la glutamine,
pour la préparation d'un adjuvant de nutrition destiné
aux sujets dénutris ou en situation d'hypercatabolisme, ou
d'un médicament destiné au traitement de pathologies hu-
maines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neu-
rones silencieux, telles que les pathologies du tube digestif,
de la vessie et des voies biliaires.

FR 2 822 704 - A1



SELS DE CETOACIDES ET D'ACIDES AMINES GASTRORESISTANTS ET LEUR UTILISATION POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS

La présente invention a pour objet des sels de cétoacides et d'acides aminés
5 gastrorésistants ainsi que leur utilisation pour la préparation de compositions
pharmaceutiques destinées au traitement des sujets dénutris ou en situation
d'hypercatabolisme ainsi qu'au traitement des pathologies dans lesquelles sont impliqués les
neurones silencieux telles que définies dans le brevet WO 99/47134.

Les sels de cétoacides et d'acides aminés sont décrits dans le brevet WO 99/47134
10 comme étant actifs sur le modèle de distension du colon préalablement irrité à l'acide
acétique 1 % chez le rat dès la dose de 1 mg/kg. Dans ce test, les composés sont
administrés par voie orale, dissous dans l'eau.

L' α -cétoglutarate de di-ornithine est également utilisé en thérapeutique sous le nom de
CETORNAN (brevet français N°3 533 M) pour améliorer le métabolisme protéique des
15 sujets dénutris. Il est également connu comme stimulant hormonal (hormone de croissance
et insuline) et stimulant de la croissance cellulaire. La posologie à laquelle est utilisée ce
composé est particulièrement élevée puisqu'il est administré en médecine de ville à la dose
de 2 fois 5 g par jour par voie orale, dissous dans un verre d'eau et en médecine
hospitalière à la dose de 2 fois 10 g par jour par voie entérale et orale. Cette posologie
20 élevée pour ce type de composé a le désavantage de provoquer des diarrhées du fait d'une
osmolalité importante (Pr L.CYNOBER, Dr P. CRENN, Pr B. MESSINE, La Revue du
Praticien, N°50, 2000, pp 1593-1599). Un autre désavantage du produit est son mauvais
goût en solution.

La présente invention découle de la mise en évidence par les inventeurs du fait
25 totalement inattendu que les sels de cétoacides et d'acides aminés susmentionnés ne sont
actifs dans le modèle de distension colique et dans un modèle de nutrition qu'à un pH
neutre. Ces mêmes sels testés à pH 1 sont totalement inactifs, quelle que soit la dose testée.

Ainsi à titre d'illustration, le tableau I ci-après fait nettement apparaître que :

➤ L' α -cétoglutarate de di-ornithine est actif à 1, 10 et 20 mg/kg p.o. à pH 6 et
30 totalement inactif à pH 1 (tableau I(1)),

➤ l' α -cétoglutarate de mono-ornithine n'est actif qu'à pH 6 et inactif à pH 1 (tableau I(2)).

Le tableau II ci-après fait apparaître que le mélange des constituants acide α -cétoglutarique et ornithine réalisé à pH 1 puis ramené à pH 6 est inactif (tableau II(1)).

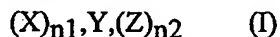
5 De même, l' α -cétoglutarate de di-ornithine solubilisé à pH 1 entraînant une dissociation complète du sel, puis ramené à pH 6 est inactif. Une fois dissocié, l' α -cétoglutarate de di-ornithine ne se reconstitue pas. Seuls les constituants salifiés entre eux sont actifs (tableau II(2)).

10 Le tableau VI fait apparaître que l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé à 1 et 3 mg/kg dans un modèle de nutrition est actif à pH 6 et inactif à pH 1 (voir également figure 3).

Or, lorsqu'un sel de cétoacide et de dérivé aminé est administré par voie orale, celui-ci passe dans l'estomac à jeun où le pH est environ égal à 1. Par conséquent, il y a dissociation du sel en entités inactives et la posologie doit être augmentée pour qu'une partie du produit non dissociée passe la barrière stomacale et atteigne sa cible pharmacologique.

15 Le tableau V est à ce titre très représentatif de l'effet du pH. Ainsi, on peut noter que par voie intraduodénale (pH neutre) qui évite l'acidité gastrique, l' α -cétoglutarate de di-ornithine est actif dès la dose de 0,1 mg/kg soit une dose dix fois inférieure à la dose minimum active par voie orale (tableau V(2) et figure 2).

20 La présente invention a pour objet des compositions gastrorésistantes comprenant des composés de formule générale (I) suivante :



25 dans laquelle X et Z sont des acides aminés identiques ou différents, naturels ou non, Y est un cétoacide, n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, en association avec un véhicule gastrorésistant physiologiquement stable, lesdits composés au sein desdites compositions, étant stables en milieu neutre et à pH inférieur à 6. Avantagusement, les composés au sein des dites compositions sont stables jusqu'à un pH d'environ 1. De préférence, les composés susmentionnés de formule (I) sont tels que lorsque $n_1 = 0$ alors $n_2 = 1$ et que lorsque $n_2 = 0$ alors $n_1 = 1$.

30 Il est bien entendu que les composés de formule (I) susmentionnée résultent de la formation de liaisons ioniques principalement, et en aucun cas de liaisons covalentes, entre les différents constituants X, Y ou Z. Par conséquent, l'ordre d'apparition de ces différents constituants dans la formule (I) n'a pas de signification particulière, et cette formule (I) doit

être comprise comme comprenant aussi bien les composés de formule $(X)_{n1}, Y, (Z)_{n2}$, que ceux de formule $(Z)_{n2}, Y, (X)_{n1}$; $(X)_{n1}, (Z)_{n2}, Y$; $(Z)_{n2}, (X)_{n1}, Y$; $Y, (X)_{n1}, (Z)_{n2}$; $Y, (Z)_{n2}, (X)_{n1}$.

La résistance au milieu acide permet de conserver l'activité par voie orale. A titre d'exemple, le tableau III fait nettement apparaître que la forme gastrorésistante de l' α -cétoglutarate de di-ornithine est active à 1 mg/kg. Cette activité est équivalente à la dose de 0,1 mg/kg par voie intraduodénale, et bien supérieure aux microgranules non gastrorésistants ou au sel administré en solution. Le tableau IV montre bien la supériorité de la forme gastrorésistante puisque celle-ci s'avère active dès 0,25 mg/kg.

Un deuxième avantage de l'invention est la suppression des diarrhées induites par les composés du fait de la diminution de la posologie et par conséquent de l'osmolalité.

Un autre avantage est le masquage du mauvais goût de par l'enrobage de la microgranule.

Avantageusement, les compositions de l'invention sont telles que les composés sous forme de sels contenus dans ces compositions ne se dissocient pas dans l'estomac, en produits de dissociation, ou se dissocient en produits de dissociation susmentionnés dans des proportions inférieures à environ 20% , et de préférence inférieures à environ 10%, ou encore inférieures à 20% à pH 1.

Plus particulièrement, les composés susmentionnés des compositions gastrorésistantes de l'invention ne se dégradent pas en produits de dissociation dans un intervalle de pH d'environ 7 à environ 1.

Par produits de dissociation susmentionnés, on entend les molécules restantes après scission d'une ou plusieurs des liaisons d'un composé susmentionné, notamment :

- les produits correspondant d'une part au sel formé entre le cétoacide Y et un seul des deux acides aminés X ou Z, et, d'autre part, l'autre acide aminé X ou Z non engagé dans le sel susmentionné,

- ou les produits correspondant d'une part au cétoacide Y, et, d'autre part, aux acides aminés X et/ou Z, non engagés dans un sel avec Y.

A titre d'illustration, les produits de dissociation de l' α -cétoglutarate de di-ornithine, sont l' α -cétoglutarate d'ornithine et/ou l'acide α -cétoglutarique et l'ornithine.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de compositions gastrorésistantes telles que définies ci-dessus, comprenant des composés de formule générale (I) dans laquelle :

- n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, sous réserve que lorsque $n_1 = 0$ alors $n_2 = 1$, et que
5 lorsque $n_2 = 0$ alors $n_1 = 1$,

- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- l'ornithine,
- l'arginine,
- 10 • la lysine,
- ou, l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque, substitué ou non,
15 d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

- $-\text{CH}_3$, ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoisovalérique,
- 20 • $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, ledit cétoacide est l'acide α -cétobéthylvalérique,
- $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétosocaproïque,
- $-(\text{CH}_2)_2\text{-COOH}$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- $-(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

- Z représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi
25 l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, la proline, ou la glutamine.

L'invention a plus particulièrement pour objet les compositions susmentionnées comprenant des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique.

L'invention concerne plus particulièrement les compositions susmentionnées,
30 caractérisées en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$ ou 1,

- X représente un acide aminé choisi parmi l'ornithine, ou l'arginine,
- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -céto-glutarique, ou l'acide α -céto-butyrique,

- et, lorsque $n_2 = 1$, Z représente un acide aminé naturel, notamment l'ornithine, l'arginine, la proline, ou la glutamine.

L'invention a plus particulièrement pour objet les compositions susmentionnées, caractérisées en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-glutarique, à savoir l' α -céto-glutarate de mono-ornithine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-butyrique, à savoir l' α -céto-butyrate de mono-ornithine,
- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-butyrique, à savoir l' α -céto-butyrate d'arginine,
- X représente la lysine et Y représente l'acide α -céto-butyrique, à savoir l' α -céto-butyrate de lysine,
- X représente l'histidine et Y représente l'acide α -céto-butyrique, à savoir l' α -céto-butyrate d'histidine,
- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'arginine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'ornithine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'ornithine,
- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'arginine,
- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'arginine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'ornithine.

L'invention concerne plus particulièrement encore les compositions susmentionnées, caractérisées en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 1$,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'ornithine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-ornithine,

- X représente l'arginine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'arginine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-arginine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la glutamine, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de glutamine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la proline, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de proline.

De préférence, le composé de formule (I) compris dans les compositions susmentionnées dans le cadre de la présente invention, est l' α -cétoglutarate de di-ornithine.

L'invention a également pour objet les compositions susmentionnées comprenant, à titre de composés de formule (I) préférés, ceux choisis dans le groupe constitué par l' α -cétobutyrate d'arginine, l' α -cétobutyrate de lysine, l' α -cétobutyrate d'histidine, l' α -cétocaproate d'arginine, l' α -cétocaproate d'ornithine, l' α -cétobétylvalérate d'ornithine, l' α -cétobétylvalérate d'arginine, l' α -cétobétylvalérate d'arginine, et l' α -cétobétylvalérate d'ornithine.

L'invention a plus particulièrement pour objet les compositions susmentionnées, comprenant des composés de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 0$ ou 1 , et $n_2 = 1$,

- lorsque $n_1 = 1$, X représente un aminoacide naturel, tel que l'ornithine, ou l'arginine,

- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique.

Avantageusement, les composés tels que décrits ci-dessus se présentent sous forme de sels entre deux constituants Y et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z.

La proportion en poids des différents constituants est de préférence comprise entre 0,8 et 1,2, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre trois constituants X, Y et Z.

Avantageusement, la proportion susmentionnée des différents constituants est comprise entre 0,9 et 1,1.

Des composés particulièrement préférés sont ceux au sein desquels les différents constituants X et Y, ou Y et Z, ou X,Y et Z sont dans un rapport équimolaire, c'est-à-dire que chacun des constituants est dans une proportion en poids de 1, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre les trois constituants X,Y et Z.

L'invention a également pour objet les compositions susmentionnées, caractérisées en ce que le véhicule gastrorésistant physiologiquement stable est choisi parmi :

- les microgranules gastrorésistants, et plus particulièrement celles choisies parmi les supports neutres à base de saccharose et d'amidon de maïs dont la taille est de préférence inférieure ou égale à 1 μm ,
- les microgranules pelliculés gastrorésistants, et plus particulièrement celles choisies parmi les microgranules définies précédemment sur lesquelles a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant,
- les nanoparticules gastrorésistants, et plus particulièrement celles choisies parmi les capsules constituées d'un matériel polymérisé capable de retenir les principes actifs par séquestration ou adsorption de taille comprise entre 50 et 300 nm, ou les nanosphères gastrorésistants, et plus particulièrement celles choisies parmi les nanoparticules susmentionnées de forme sphérique,
- les microsphères gastrorésistants, et plus particulièrement celles choisies parmi les produits solides pleins et sphériques dont la taille est de préférence inférieure à 1250 μm ,
- les microcapsules gastrorésistants, et plus particulièrement celles choisies parmi les produits solides constitués d'une enveloppe elle-même solide contenant un liquide, un solide ou une substance pâteuse, dont la taille est de préférence inférieure à 1250 μm ,
- les granules gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les produits solides obtenus à partir de saccharose et/ou lactose dont la masse moyenne est de préférence d'environ 50 mg,
- les granules pelliculés gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les granules définis précédemment sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant,
- les liposomes gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les vésicules sphériques dont le centre est occupé par une cavité aqueuse et l'enveloppe

constituée de feuillets à base de phospholipides dont la taille est de préférence inférieure ou égale à $1\mu\text{m}$,

5 - les liposomes pelliculés gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les liposomes définis précédemment sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant,

- les lyocs gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les produits obtenus par lyophilisation de dispersions de vésicules inférieures ou égales à $1\mu\text{m}$,

10 - les lyocs pelliculés gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les lyocs définis précédemment sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant,

- les pompes osmotiques dans un enrobage gastrorésistant, et plus particulièrement ceux choisis parmi les comprimés enrobés ordinaires constitués d'un noyau osmotiquement actif, d'une membrane semi-perméable et d'un orifice calibré dans la membrane,

15 - les gommes, telles que gomme sterculia, Adragante, xanthane, arabique...

Avantageusement, les compositions susmentionnées se présentent sous forme de comprimés, de gélules, de sachets, ou de granulés.

Ces différentes formes peuvent être obtenues selon les méthodes décrites dans "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", de Bauer, Lehmann, Osterwald et Rothgang, édité par Medpharm Scientific Publishers et dans "Pharmacotechnie Industrielle" de Yves Rossetto.

20 L'invention a également pour objet les adjuvants de nutrition caractérisés en ce qu'ils contiennent une composition gastrorésistante telle que définie ci-dessus, le cas échéant en association avec un véhicule acceptable en alimentation.

Avantageusement, les adjuvants de nutrition susmentionnés se présentent sous une forme prête à diluer dans un solvant aqueux.

25 De préférence, les adjuvants de nutrition susmentionnés se présentent sous forme de prise unitaire contenant environ 10 ou 25 mg jusqu'à environ 20 g ou 50 g d'au moins un composé de formule (I) défini ci-dessus.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un adjuvant de nutrition tel que défini ci-dessus, dans le cadre du traitement :

- 30
- des sujets dénutris, et plus particulièrement des sujets âgés dénutris,
 - des sujets anorexiques,
 - des patients atteints de la gastroparésie,

- des sujets dont le transit digestif est ralenti,
- des sujets souffrant de malabsorption digestive,
- des sujets dialysés,
- des patients atteints de la maladie d'Alzheimer,
- 5 • des personnes en situation d'hypercatabolisme, tels que :
 - des personnes atteintes d'insuffisance respiratoire,
 - les personnes souffrant d'escarres,
 - les patients brûlés,
 - les patients cancéreux,
 - 10 • les patients atteints du SIDA,
 - les patients post-opérés,
 - les personnes en cours de cicatrisation de la muqueuse intestinale,
 - les patients polytraumatisés,
 - les patients insuffisants cardiaques,
- 15 ou dans le cadre de la cicatrisation et de la stimulation de l'hormone de croissance, ou de l'insuline.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée d'un adjuvant de nutrition tel que défini ci-dessus, à raison d'une posologie journalière comprise entre environ 50 mg à environ 40 g.

- 20 L'invention a également pour objet toute composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une composition gastrorésistante telle que définie ci-dessus, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

- Avantageusement, les compositions pharmaceutiques susmentionnées se présentent sous une forme administrable par voie orale, ou par voie entérale, notamment sous une
- 25 forme sèche à diluer dans un solvant aqueux lorsqu'elle est sous une forme administrable par voie orale. Suivant le patient et le type et la sévérité de la maladie à traiter, le dosage classique des compositions pharmaceutiques est susceptible de varier entre environ 10 mg et environ 40 g d'ingrédient actif.

- De préférence, les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont administrables
- 30 par voie orale et entérale, en dose unitaire de 25 mg à 10 g de principe actif (composé de formule (I)) par prise, et de préférence de 100 mg à 5 g, à raison de 1 à 2 prises par jour.

L'invention concerne également l'utilisation d'une composition gastrorésistante telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des sujets dénutris susmentionnés.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une composition gastrorésistante
5 telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, telles que les pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires, et plus particulièrement au traitement symptomatique des douleurs associées à ces pathologies, telles que les douleurs :

10 • des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux (dyspepsies, syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable, ...),

• des voies biliaires,

• dans la rectocolite hémorragique,

• dans la maladie de Crohn,

15 • dans l'ulcère gastrique et duodéal,

• dans la gastrite chronique,

• dans le cancer colorectal ou gastrique,

• dans la gastroentérite et la grippe intestinale,

• liées à une pseudo-obstruction intestinale ou colique,

20 • dans l'iléite radique,

• post-opératoires digestives ou viscérales,

• dans la diarrhée, spasmes, constipations, mégacôlon, le mégarectum,

• des spasmes de la vessie,

• de la parésie vésicale.

25 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée de compositions gastrorésistantes telles que définies ci-dessus, pour la préparation d'un médicament susceptible d'être administré à raison d'une posologie journalière en principe actif comprise entre environ 1 mg/kg/jour à 1 g/kg/jour, de préférence 20 à 200 mg/kg/jour par voies orale et entérale.

- L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la préparation des compositions de l'invention et de leur propriétés analgésiques mesurées sur un modèle de distension colique ainsi que de leur propriétés en tant qu'adjuvant de nutrition mesuré sur un modèle d'hypercatabolisme protéique.

I – Procédé de préparation

1 – Matériel utilisé

Lit d'air fluidisé Aéromatic® de type STREA 1

Pompe péristaltique de type Bioblock®

- 10 Etuve Memmert®

Buse 0,8 mm d'ouverture

2 – Matières utilisées

Identité	Fournisseur
Microgranules T16-18	SPCI/Mendell
PVP K30	BASF
Eudragit L30D-55	Rohm Pharma
Triéthyl Citrate (TEC)	SPCI
Eau bi-osmosée	

- 15 **3 – Montage**

Une solution aqueuse (92,4 ml) contenant l' α -cétooglutarate de di-ornithine (4,80 g) et de la PVPK30 (2,89 g) est pulvérisée sur des microgranules (300,1 g) préchauffées 10 minutes à une température de 30 à 35°C, durant environ 113 minutes, à un débit de 1 ml/min sous une pression de 1 bar.

- 20 La ventilation est réglée à 4 au début puis augmentée à 5, la température d'entrée étant de 43°C et la température de sortie de 37°C, on obtient 303,37 g de microgranules montées.

4 – Pelliculage

Le pelliculage a été réalisée en 3 phases :

a) 1^{ère} phase

- 5 Une solution aqueuse (115 ml) contenant 268,6 g d'Eudragit et 8 g de Triéthyl citrate est pulvérisée sur 200 g de microgranules préalablement obtenues durant 189 minutes à un débit de 1,6 ml/min, sous une pression de 1,1 bars. La ventilation est réglée à 4,5 au début puis augmentée à 5, la température d'entrée est de 35°C et la température de sortie de 30°C.

On obtient 220 g de microgranules.

10 b) 2^{ème} phase

Une solution aqueuse (247,8 ml) contenant 462,9 g d'Eudragit, 14,5 g de Triéthyl citrate est pulvérisée sur 200 g de microgranules obtenues à la phase 1 durant 168 minutes, à un débit compris entre 1,8 et 2,6 ml/min sous une pression de 0,8 bar. La ventilation est réglée à 3,5, la température d'entrée est de 36°C, la température de sortie est de 28°C.

- 15 On obtient 236 g de microgranules.

c) 3^{ème} phase

Une solution aqueuse identique à la phase 2 est pulvérisée sur 200 g de microgranules obtenues à la phase 2 durant 148 minutes dans les mêmes conditions que précédemment hormis le débit qui est de 2,6 ml/min.

- 20 On obtient 238 g de microgranules pelliculées qui contiennent chacune 6,4 µg d'α-cétoglutarate de di-ornithine, 3,86 µg de PVP, 469,81 µg d'Eudragit et 48,62 µg de Triéthyl citrate.

II – Pharmacologie

Distension colique

L'activité analgésique a été étudiée sur un modèle de douleur digestive chez le rat vigile. Cette douleur est provoquée par la distension du côlon à l'aide d'un ballonnet.

5 Protocole

Les rats mâles Sprague-Dawley d'environ 180 g à jeun depuis la veille sont utilisés. Sous légère anesthésie au fluothane, une sonde intrarectale est introduite à 5 cm de l'anus et 1,5 ml d'acide acétique à 1 % est injecté. Une heure trente après l'irritation, un ballonnet en latex (\varnothing à vide 2 mm, longueur 1 cm) monté sur un cathéter en polyéthylène est introduit dans le côlon sur le site de l'irritation.

Le produit à tester ou le véhicule (eau distillée) est administré per os sous un volume de 1 ml, puis le rat est mis en observation dans un cristalliseur.

La distension du côlon est réalisée 2h30 après l'irritation. Elle est effectuée sous un volume fixe égale à 1,5 ml d'eau distillée. La distension colique provoque une douleur digestive objectivée par des crampes abdominales dont le nombre reflète l'intensité de la douleur. La distension colique est maintenue pendant 10 minutes au cours desquelles les crampes abdominales sont dénombrées.

L'analyse statistique est effectuée à l'aide du test de Dunnett qui compare un même groupe d'animaux véhicule (40) à plusieurs groupes de rats (6 animaux par groupe) ayant reçu les molécules étudiées. Le seuil de signification est fixé à 5 %.

Les molécules sont testées par voie orale à 1-10-20 mg/kg. Elles sont solubilisées dans de l'eau distillée.

Le véhicule utilisé comme placebo se compose d'eau distillée.

25 Résultats : tableaux I, II, III, IV, V et VI, et figures 1 à 3

Tableau I(1)
Modèle de douleur viscérale chez le rat

5

Effet de l' α -cétooglutarate de di-ornithine

aux doses de 1 - 10 et 20 mg/kg p.o. testée à pH6 et pH1

10

<u>Nombre de crampes abdominales</u>				
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
	Véhicule	21	4	15
α -cétooglutarate de di-ornithine	1 mg/kg p.o. pH6	14*	2	4
	1 mg/kg p.o. pH1	22	4	6
	10 mg/kg p.o. pH6	13*	6	7
	10 mg/kg p.o. pH1	20	3	7
	20 mg/kg p.o. pH6	11*	3	4
	20 mg/kg p.o. pH1	19	7	6

* p < 0,05 versus véhicule

15

Tableau I(2)
Modèle de douleur viscérale chez le rat

Effet de l' α -cétoglutarate de mono-ornithine

à 10 mg/kg p.o. testé à pH6 et pH1

<u>Nombre de crampes abdominales</u>				
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
Véhicule		20	4	8
α -cétoglutarate de mono-ornithine	10 mg/kg p.o. pH6	10*	6	8
	10 mg/kg p.o. pH1	17	3	8

5 * p < 0,05 versus véhicule

Tableau II (1)
Modèle de douleur viscérale chez le rat

Effet du mélange acide α -cétoglutarique-ornithine (rapport 1:2)

10 aux doses de 1 - 10 et 20 mg/kg p.o. acidifiées à pH1 puis neutralisées à pH6

<u>Nombre de crampes abdominales</u>				
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
Véhicule		17	3	8
acide α -cétoglutarique + ornithine	1 mg/kg p.o.	15	4	8
	10 mg/kg p.o.	17	4	7
	20 mg/kg p.o.	19	6	8

Tableau II (2)
Modèle de douleur viscérale chez le rat

Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé par voie orale

5 aux doses de 1 - 10 et 20 mg/kg p.o. acidifiées à pH1 puis neutralisées à pH6

<u>Nombre de crampes abdominales</u>				
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
Véhicule		20	1	5
α -cétoglutarate de di-ornithine	1 mg/kg p.o.	20	1	6
	10 mg/kg p.o.	20	4	6
	20 mg/kg p.o.	21	4	6

Tableau III
Modèle de douleur viscérale chez le rat

Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine

5 à 1 mg/kg p.o. administré dans des micro-granules gastro-résistants

<u>Nombre de crampes abdominales</u>				
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
Véhicule		19	7	8
Micro-granules neutres		19	3	8
α -cétoglutarate de di-ornithine	enrobé dans des micro-granules neutres 1 mg/kg p.o.	15	6	8
	Enrobé dans des micro-granules gastro-résistants 1 mg/kg p.o.	7*	4	8

* p < 0,05 versus véhicule

10 **Tableau IV**
Effet de microgranules gastrorésistants d' α -cétoglutarate de di-ornithine à différentes doses administrées per os

		Nombre de contractures abdominales		
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
Microgranules gastrorésistants d' α -cétoglutarate de di-ornithine	Témoin	18	4	4
	0,1 mg/kg p.o.	21	3	4
	0,25 mg/kg p.o.	12*	4	3
	0,5 mg/kg p.o.	9*	3	4
	1 mg/kg p.o.	7*	3	4

Tableau V(1)

Modèle de douleur viscérale chez le ratEffet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé par voie orale

aux doses de 0,1 - 1 - 10 et 20 mg/kg p.o.

5

<u>Nombre de crampes abdominales</u>				
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
Véhicule		23	5	6
α -cétoglutarate de di-ornithine	0,1 mg/kg p.o.	18	3	7
	1 mg/kg p.o.	14*	2	4
	10 mg/kg p.o.	9*	4	6
	20 mg/kg p.o.	8*	3	5

* p < 0,05 versus véhicule

Tableau V(2)

Modèle de douleur viscérale chez le rat10 Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé par voie duodénale

<u>Nombre de crampes abdominales</u>				
		<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Effectif</i>
Véhicule		25	5	4
α -cétoglutarate de di-ornithine	0,01 mg/kg i.d.	14	6	4
	0,1 mg/kg i.d.	11*	2	6
	1 mg/kg i.d.	9*	3	6
	10 mg/kg i.d.	9*	5	4

* p < 0,05 versus véhicule

Hypercatabolisme protéique

Protocole

Evolution pondérale

5

L'irritation du côlon à l'acide acétique 4% provoque chez le rat une perte de poids d'environ 10 à 15%. Ce stress chimique constitue un bon modèle d'hypercatabolisme pour rechercher l'activité nutritionnelle des molécules étudiées.

Protocole.

- 10 L'évolution pondérale est enregistrée pendant 12 jours chez des rats femelles Wistar après avoir subi une irritation du côlon à l'acide acétique 4%.

Des rats femelles Wistar d'environ 250g à jeun depuis 48h sont anesthésiées à l'halothane. Le côlon est irrité à l'acide acétique dilué (1.5ml d'une solution à 4% sont introduits par voie rectale à 5cm de la marge anale). A leur réveil, les animaux répartis 5 par cage sont
15 alimentés et abreuvés ad libitum. Deux jours plus tard, les animaux sont répartis en 3 groupes de rats de poids homogènes (sont exclus de l'étude ,les rats dont la perte de poids est inférieure à 5g ou supérieure à 30g).

Le produit à tester ou le véhicule (eau distillée) est administré par voie orale (1ml) deux fois par jour, entre 8h et 10h le matin et entre 15h et 16h l'après midi.

- 20 L'évolution pondérale est enregistrée pendant 12 jours. Le poids des animaux est mesuré en grammes à l'aide d'une balance Mettler PM6.

L'analyse statistique est effectuée à l'aide du test de Dunnett qui compare un même groupe d'animaux véhicule (50) à plusieurs groupes de rats (effectif compris entre 9 et 19 selon le groupe) ayant reçu l'une des molécules étudiées. Le seuil de signification est fixé à 5%.

- 25 Les molécules sont testées par voie orale à 1 et 3mg/kg p.o.. Elles sont solubilisées dans l'eau distillée. Les molécules testées à pH=1 sont solubilisées en présence d'acide chlorhydrique 1N. Le pH de la solution est contrôlée à l'aide d'un pH-mètre WTW Ph537.

Le véhicule utilisé comme placebo se compose d'eau distillée.

Résultats

- 30 Dans le groupe de rats véhicule, le poids initial à J1 est égal à 204 ± 11 g. Les animaux atteignent 248 ± 20 g à J12 (N=50). A J12, le poids des animaux est significativement

($p < 0.05$) supérieur dans les groupes où les rats ont reçu de l' α -cétoglutarate de di-ornithine à 1 et 3mg/kg p.o. à pH=6.

- résultats : tableau VI et figure 3

Tableau VI

5 Modèle de dénutrition chez le rat

Evolution pondérale (g) chez le rat

Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine pH6 versus pH1

testé aux doses de 1 et 3 mg/kg p.o.

<u>Jours</u>	Véhicule	1 mg (pH1)	1 mg (pH6)	3 mg (pH1)	3 mg (pH6)
Effectif	50	18	19	11	9
J1	204 \pm 11	204 \pm 8	209 \pm 10	205 \pm 7	209 \pm 10
J2	202 \pm 14	203 \pm 10	213 \pm 16	206 \pm 11	213 \pm 15
J3	205 \pm 17	207 \pm 13	221 \pm 19	207 \pm 11	219 \pm 19
J4	210 \pm 20	213 \pm 17	229* \pm 18	210 \pm 14	226 \pm 20
J5	215 \pm 22	219 \pm 16	235* \pm 18	215 \pm 16	232* \pm 18
J8	232 \pm 22	241 \pm 11	255* \pm 19	230 \pm 21	247* \pm 20
J9	237 \pm 21	246 \pm 11	259* \pm 19	236 \pm 21	251* \pm 19
J10	241 \pm 20	248 \pm 13	262* \pm 18	239 \pm 20	258* \pm 20
J11	245 \pm 20	253 \pm 11	268* \pm 19	240 \pm 21	265* \pm 21
<u>J12</u>	248 \pm 20	256 \pm 11	274* \pm 18	244 \pm 20	271* \pm 21

10 Poids moyen exprimé en grammes \pm son écart type (SD)

* $p < 0,05$ versus véhicule

Légendes des figures

- 5 - figure 1 : Effet de microgranules gastrorésistants d' α -cétoglutarate de di-ornithine sur le nombre de contractures abdominales.
- 10 - figure 2 : Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine sur le nombre de crampes abdominales.
- 10 - figure 3 : Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine sur l'évolution pondérale chez le rat.

REVENDICATIONS

1. Composition gastrorésistante comprenant des composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle X et Z sont des acides aminés identiques ou différents, naturels ou non, Y est un cétoacide, n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, en association avec un véhicule gastrorésistant physiologiquement stable, lesdits composés au sein de la composition, étant stables en milieu neutre et à pH inférieur à 6, jusqu'à un pH d'environ 1.

10

2. Composition gastrorésistante selon la revendication 1, comprenant des composés de formule générale (I) dans laquelle :

- n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, sous réserve que lorsque $n_1 = 0$ alors $n_2 = 1$, et que lorsque $n_2 = 0$ alors $n_1 = 1$,

15 - X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- l'ornithine,
- l'arginine,
- la lysine,
- 20 • ou, l'histidine,

20

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque, substitué ou non, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans

25 laquelle lorsque R représente :

- $-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- $-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- $-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétisovalérique,
- $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -cétobéto β -méthylvalérique,
- 30 • $-CH_2-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétosocaproïque,
- $-(CH_2)_2-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- $-(CH_2)_3-COOH$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

30

- Z représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, la proline, ou la glutamine.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les composés sont
5 choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$ ou 1,

- X représente un acide aminé choisi parmi l'ornithine, ou l'arginine,

- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique,

10 - et, lorsque $n_2 = 1$, Z représente un acide aminé naturel, notamment l'ornithine, l'arginine, la proline, ou la glutamine.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

15 - $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétoglutarique, à savoir l' α -cétoglutarate de mono-ornithine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate de mono-ornithine,

20 - X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate d'arginine,

- X représente la lysine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate de lysine,

25 - X représente l'histidine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate d'histidine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'arginine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'ornithine,

30 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'ornithine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétobéthylvalérique, à savoir l' α -cétobéthylvalérate d'arginine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétobéthylvalérique, à savoir l' α -cétobéthylvalérate d'arginine,

5 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétobéthylvalérique, à savoir l' α -cétobéthylvalérate d'ornithine.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

10 - $n_1 = 1$, et $n_2 = 1$,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'ornithine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-ornithine,

- X représente l'arginine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'arginine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-arginine,

15 - X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la glutamine, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de glutamine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la proline, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de proline.

20 6. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé est l' α -cétoglutarate de di-ornithine.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les composés se présentent sous forme de sels entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois

25 constituants X, Y et Z.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont tels que la proportion en poids des différents constituants X, Y, ou Z, est de préférence comprise entre 0,8 et 1,2, de sorte que la somme des proportions de chacun des

30 constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants, ou est égale à 3 dans un sel entre deux constituants.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont tels que les différents constituants X et Y, ou Y et Z, ou X, Y et Z sont dans un rapport équimolaire, c'est-à-dire que chacun des constituants est dans une proportion en poids de 1, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2
5 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre les trois constituants X, Y et Z.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le véhicule gastrorésistant physiologiquement stable est choisi parmi :

- 10 - les microgranules gastrorésistants,
- les microgranules pelliculés gastrorésistants,
- les nanoparticules, ou nanosphères, gastrorésistants,
- les microsphères gastrorésistants,
- les microcapsules gastrorésistants,
- 15 - les granules gastrorésistants,
- les granules pelliculés gastrorésistants,
- les liposomes gastrorésistants,
- les liposomes pelliculés gastrorésistants,
- les lyocs gastrorésistants,
- 20 - les lyocs pelliculés gastrorésistants,
- les pompes osmotiques dans un enrobage gastrorésistant,
- les gommés.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle se
25 présente sous forme de comprimés, de gélules, de sachets, ou de granules.

12. Adjuvant de nutrition caractérisé en ce qu'il contient une composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 11, le cas échéant en association avec un véhicule acceptable en alimentation.

30

13. Adjuvant de nutrition selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il se présente sous une forme prête à diluer dans un solvant aqueux.

14. Adjuvant de nutrition selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de prise unitaire contenant environ 25 mg à environ 20 g d'au moins un composé de la composition.

5 15. Utilisation d'un adjuvant de nutrition selon l'une des revendications 12 à 14, dans le cadre du traitement :

- des sujets dénutris, et plus particulièrement des sujets âgés dénutris,
- des sujets anorexiques,
- des patients atteints de la gastroparésie,
- 10 • des sujets dont le transit digestif est ralenti,
- des sujets souffrant de malabsorption digestive,
- des sujets dialysés,
- des patients atteints de la maladie d'Alzheimer,
- des personnes en situation d'hypercatabolisme, tels que :
- 15 • des personnes atteintes d'insuffisance respiratoire,
- les personnes souffrant d'escarres,
- les patients brûlés,
- les patients cancéreux,
- les patients atteints du SIDA,
- 20 • les patients post-opérés,
- les personnes en cours de cicatrisation de la muqueuse intestinale,
- les patients polytraumatisés,
- les patients insuffisants cardiaques,

ou dans le cadre de la cicatrisation et de la stimulation de l'hormone de croissance, ou de
25 l'insuline.

16. Utilisation d'un adjuvant de nutrition selon l'une des revendications 12 à 15, à raison d'une posologie journalière comprise entre environ 25 mg à environ 40 g.

30 17. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 11, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie orale, ou par voie entérale, notamment sous une forme sèche à diluer dans un solvant aqueux lorsqu'elle est sous une forme administrable par voie orale.

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 17 ou la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle est administrable par voie orale sous forme de prise unitaire contenant environ 25 mg à environ 20 g de composé de la composition.

10

20. Utilisation d'une composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des sujets dénutris listés dans la revendication 15.

15 21. Utilisation d'une composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, telles que les pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires, et plus particulièrement au traitement symptomatique des douleurs associées à ces pathologies, telles que les douleurs :

20 • des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux (dyspepsies, syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable, ...),

• des voies biliaires,

• dans la rectocolite hémorragique,

• dans la maladie de Crohn,

25 • dans l'ulcère gastrique et duodéal,

• dans la gastrite chronique,

• dans le cancer colorectal ou gastrique,

• dans la gastroentérite et la grippe intestinale,

• liées à une pseudo-obstruction intestinale ou colique,

30 • dans l'iléite radique,

• post-opératoires digestives ou viscérales,

• dans la diarrhée, spasmes, constipations, mégacôlon, le mégarectum,

2822704

- des spasmes de la vessie,
- de la parésie vésicale.

22. Utilisation selon la revendication 20 ou 21, pour la préparation d'un médicament
5 susceptible d'être administré à raison d'une posologie journalière en principe actif comprise entre environ 1 mg/kg/jour à 1 g/kg/jour.

Figure 1

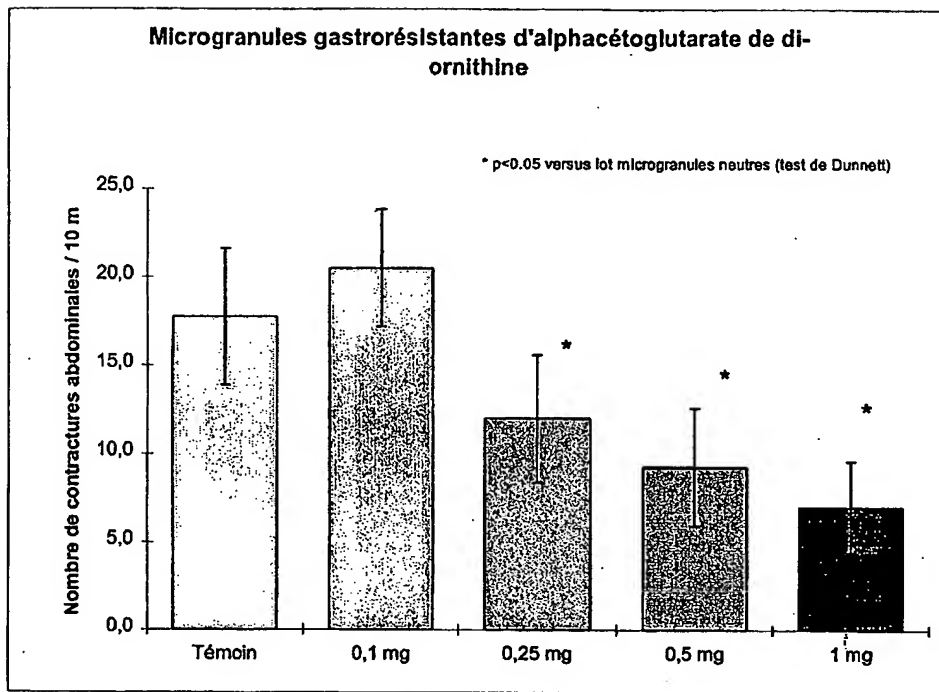


Figure 2

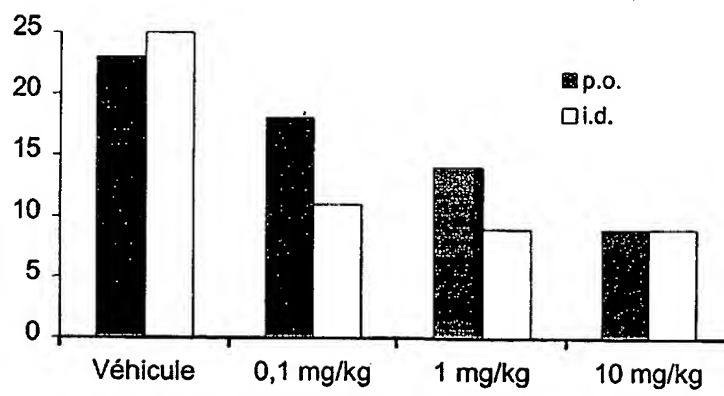


Figure 3

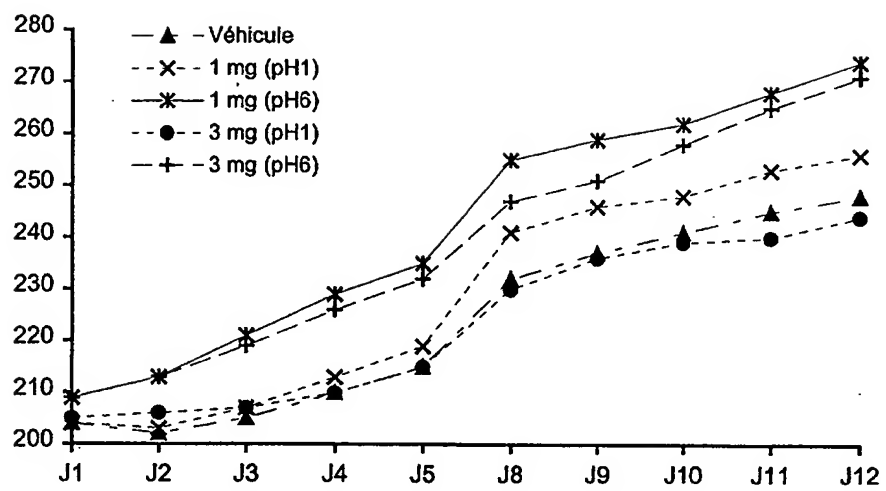


Figure 3



RAPPORT DE RECHERCHE 2822704 **PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 603427
FR 0104259

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 618 331 A (SYNTHELABO) 27 janvier 1989 (1989-01-27) * le document en entier *	1,2,4, 11,12, 14-20,22	A61K31/198 A61P1/00 A23L1/305
X	US 5 234 696 A (CIPOLLO KENT L ET AL) 10 août 1993 (1993-08-10) * colonne 2, ligne 42 - ligne 59 * * colonne 3, ligne 11 - ligne 32 * * colonne 3, ligne 64 - ligne 25 * * colonne 6, ligne 26 - ligne 59; revendications; exemples 1-9 *	1,2,4, 11,12, 14-20,22	
A	FR 2 775 901 A (LOGEAI LABOR JACQUES) 17 septembre 1999 (1999-09-17) * le document en entier *	1-22	
A	FR 2 793 688 A (ETHYPHARM LAB PROD ETHIQUES) 24 novembre 2000 (2000-11-24) * le document en entier *	1-22	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10 décembre 2001		Marttin, E	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2822704

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 603427

FR 0104259

Bien que les revendications 15-16 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés à la composition.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0104259 FA 603427**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **10-12-2001**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2618331	A	27-01-1989	FR 2618331 A1	27-01-1989
			AT 69164 T	15-11-1991
			AU 599255 B2	12-07-1990
			AU 1971988 A	27-01-1989
			CA 1329773 A1	24-05-1994
			DE 3866045 D1	12-12-1991
			DK 412788 A	24-01-1989
			EP 0300878 A1	25-01-1989
			JP 1034916 A	06-02-1989
			NO 883261 A	23-01-1989
			NZ 225526 A	26-06-1990
			PT 88086 A	30-06-1989
			US 4908214 A	13-03-1990
			ZA 8805363 A	29-03-1989
US 5234696	A	10-08-1993	AU 3075692 A	28-07-1993
			WO 9312767 A1	08-07-1993
FR 2775901	A	17-09-1999	FR 2775901 A1	17-09-1999
			AU 2733699 A	11-10-1999
			BR 9909651 A	21-11-2000
			EP 1061909 A1	27-12-2000
			WO 9947134 A1	23-09-1999
FR 2793688	A	24-11-2000	FR 2793688 A1	24-11-2000
			AU 4765300 A	12-12-2000
			WO 0071121 A1	30-11-2000